

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

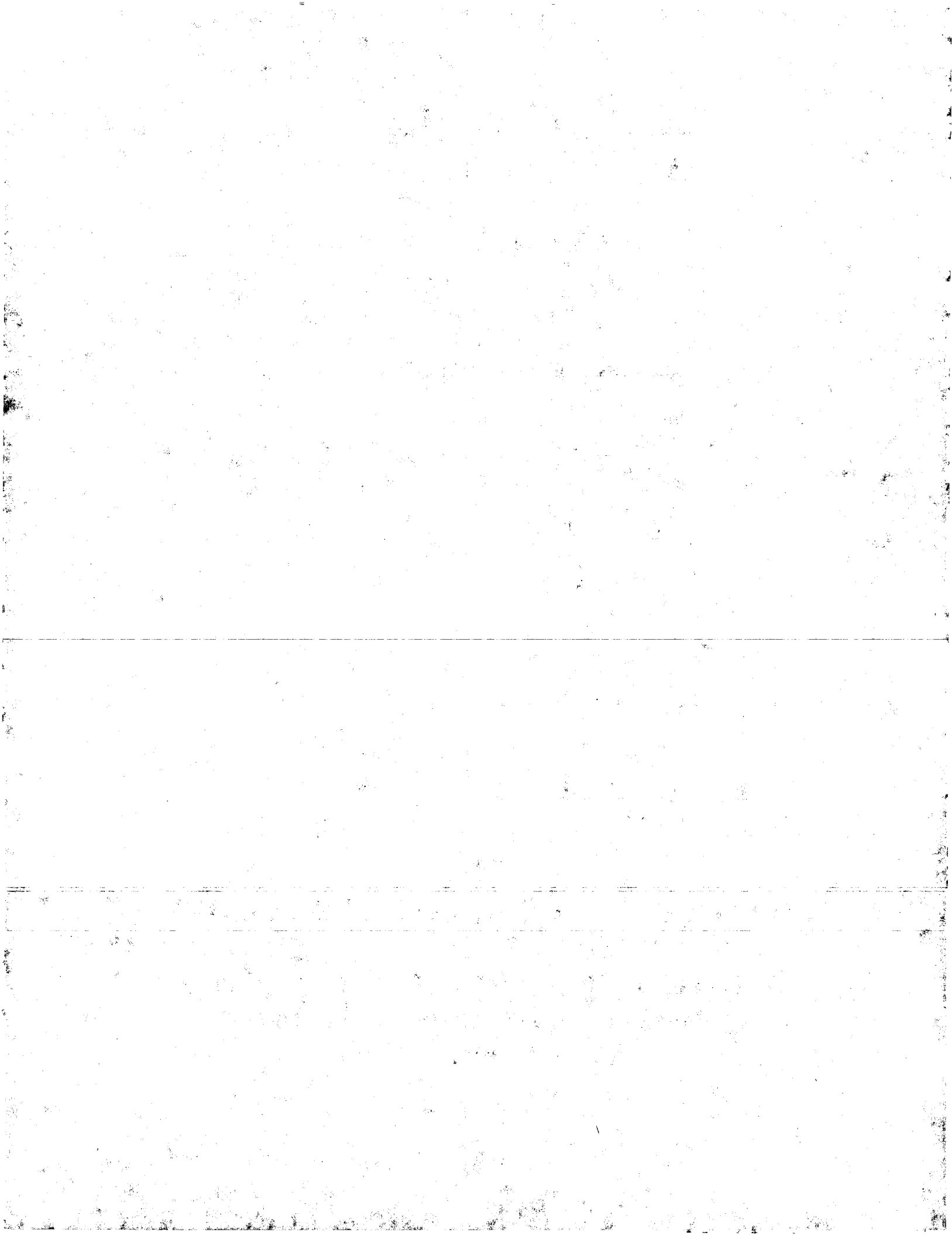
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



10690400  
12-05-03



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

①2 **Offenlegungsschrift**  
①0 **DE 196 42 591 A 1**

- ②1 Aktenzeichen: 196 42 591.3  
②2 Anmeldetag: 15. 10. 96  
④3 Offenlegungstag: 16. 4. 98

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 211/62**  
C 07 D 401/12  
C 07 D 401/14  
A 61 K 31/445  
// C07M 9:00, C07D  
521/00, 295/12, 213/24,  
215/12, 241/42

DE 196 42 591 A 1

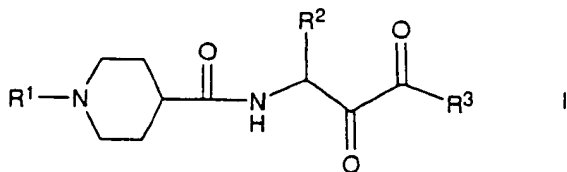
$\frac{1}{2}$  US Ser. No. 09/284543  
O. Z. 47412

⑦1 Anmelder:  
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦2 Erfinder:  
Lubisch, Wilfried, Dr., 68159 Mannheim, DE; Möller,  
Achim, Dr., 67269 Grünstadt, DE; Delzer, Jürgen,  
Dr., 67346 Speyer, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 Neue Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate, deren Herstellung und Anwendung  
⑤7 Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der allgemeinen  
Formel I



und ihre tautomeren und isomeren Formen, sowie physiologisch verträgliche Salze davon, worin die Variablen die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Herstellung dieser Verbindungen und deren Verwendung als Arzneimittel.

DE 196 42 591 A 1

Die Substanzen wurden mit dem Enzym für 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, wobei eine Konzentration von 1% des Lösungsmittels DMSO nicht überschritten wurde. Nach Zugabe des Bio-Rad Farbreagens erfolgte die Messung der optischen Dichte bei 595 nm in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT. Die 50%ige Aktivität des Enzyms ergibt sich aus den optischen Dichten, die bei der maximalen Aktivität des Enzyms ohne Inhibitoren und der Aktivität des Enzyms ohne Zugabe von Kalzium bestimmt wurden.

Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besser Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

#### Plättchen-Test zur Bestimmung der zellulären Aktivität von Calpain-Inhibitoren

Der Calpain-vermittelte Abbau von Proteinen in Plättchen wurde, wie von Zhao Zhaoli et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 3472-3480 beschrieben, durchgeführt. Humane Plättchen wurden aus frischem Natrium-Citrat-Blut von Spendern isoliert und in Puffer (5 mM Hepes, 140 mM NaCl und 1 mg/ml BSA, pH 7.3) auf  $10^7$  Zellen/ml eingestellt.

Plättchen (0,1 ml) werden für 5 Minuten mit 1 µl an verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) vorinkubiert. Danach erfolgte die Zugabe von Kalziumionophor A 23187 (1 µM im Test) und Kalzium (5 mM im Test) und eine weitere Inkubation von 5 Minuten bei 37°C. Nach einem Zentrifugationsschritt wurden die Plättchen in SDS-PAGE Probenpuffer aufgenommen, 5 Minuten bei 95°C gekocht und die Proteine in einem 8%igen Gel aufgetrennt. Der Abbau der beiden Proteine Actin bindendes Protein (ABP) und Talin wurde durch quantitative Densitometrie verfolgt, danach der Zugabe von Kalzium und Ionophor diese Proteine verschwanden und eine neue Bande im Bereich von 200 Kd Molekulargewicht entstand. Daraus wird die halb maximale Enzymaktivität bestimmt.

#### Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R. (1987) Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. J. Neurosci., 7, 357-368, durchgeführt.

Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhaltigen präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-Desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T. Squier et al. J. Cell. Physiol. 1994, 159, 229-237; T. Patel et al. Faseb Journal 1996, 9, 587-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

#### Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen.  $10^5$  Zellen/well wurden in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum wurden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von 2,5 µM Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird nach ungefähr 17 Stunden, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

Die Keton-Derivate I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Keton-Derivate I können danach zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma und Massenblutungen auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit und Huntington Krankheit und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen.

Zudem können die Keton-Derivate I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,0001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art

und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen galenischen Trägerstoffe und Hilfsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykosearfat, ethoxylierte Fetalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchsücker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sollen toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich sein. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

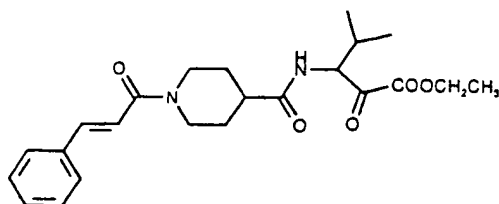
Die Herstellung von Arzneimittelzubereitungen geschieht durch dem Fachmann geläufige Verfahren (s. z. B. H. Sukker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1991).

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

## Beispiele

### Beispiel 1

#### 4-Methyl-2-oxo-3(1-(E-3-phenyl-1-acryloyl)piperidin-4-yl)amido-valeriansäureethylester



#### a) 1-(E-Phenyl-1-acryloyl)piperidinyl-4-carbonsäure

32,0 g (0,248 Mol) Piperidin-4-carbonsäure wurden in 500 ml Pyridin gelöst und anschließend portionsweise mit 43,3 g (0,26 Mol) Zinnäurechlorid versetzt. Alles wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedunstet und der Rückstand zwischen 2M Salzsäure und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 47,0 g (76%) des Produktes. Schmp.: 178-179°C.

#### b) 4-Methyl-2(1-(E-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)amido-buttersäuremethylester

20,0 g (77,1 mMol) des Produktes 1a und 12,5 g (77,1 mMol) L-Valinmethylesterhydrochlorid wurden in 350 ml Methylenchlorid gegeben und unter Eiskühlung tropfenweise mit 25,6 ml (185,1 mMol) Triethylamin versetzt. Man rührte 1h und gab anschließend 3,1 g (23,1 mMol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol (HOBT) zu. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und danach portionsweise mit 14,8 g (77,1 mMol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) versetzt. Alles wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde organische Phase mit Wasser, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 5%iger Zitronensäure-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 27,3 g (96%) des Produktes. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 (6H), 1,6-2,0 (3H), 2,2 (1H), 2,5 (1H), 2,8 (1H), 3,2 (1H), 3,8 (3H), 4,2 (1H), 4,6 (1H), 4,7 (1H), 6,0 (1H), 6,9 (1H), 7,3-7,6 (5H) und 7,6 (1H) ppm.

#### c) 4-Methyl-3(1-(E-3-phenyl-1-acryloyl)piperidin-4-yl)amido-buttersäure

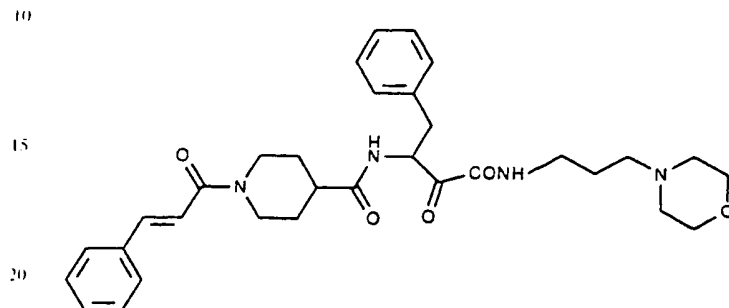
27,0 g (72,5 mMol) des Produktes 1c wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,5 g (145 mMol) Lithiumhydroxid, gelöst in 250 ml Wasser, versetzt. Alles wurde für 1h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt und die resultierende wässrige Lösung mit Essigester extrahiert. Danach wurde diese mit 1M Salzsäure neutralisiert und erneut mit Essigester extrahiert. Die letztere organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedunstet, wobei 26 g (100%) des Produktes erhalten wurden. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,0 (6H), 1,6-2,2 (6H), 2,5 (1H), 2,9 (1H), 3,2 (1H), 4,6 (2H), 6,4 (2H), 6,4 (1H), 6,9 (1H), 7,3-7,6 (5H) und 7,7 (1H) ppm.

c) 2-Oxo-4-phenyl-3(1-(E)-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-buttersäureethylester

Das Produkt wurde analog der Vorschrift 1d aus dem Zwischenprodukt 6b hergestellt.  
MS (FAB):  $m/e = 462$  ( $M^+$ ).

## Beispiel 7

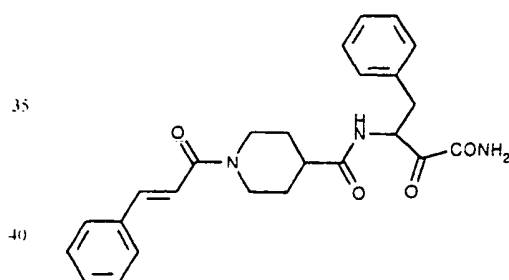
N-(3(Morpholin-1-yl)propyl)-2-oxo-4-phenyl-3(1-(E)-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-buttersäureamid



Das Produkt wurde analog der Vorschrift 2b aus dem Beispiel 6 und 1-(3-Aminopropyl)-morpholin hergestellt.  
1H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.4-1.9$  (6H), 2.3-2.6 (6H), 2.8 (1H), 2.2 (2H), 2.3-2.5 (3H), 2.6-2.8 (4H), 4.1 (1H), 4.6 (1H), 5.5 (1H), 6.1 (1H), 6.9 (1H), 7.1 (1H), 7.2-7.7 (10H) und 8.9 (1H) ppm.

## Beispiel 8

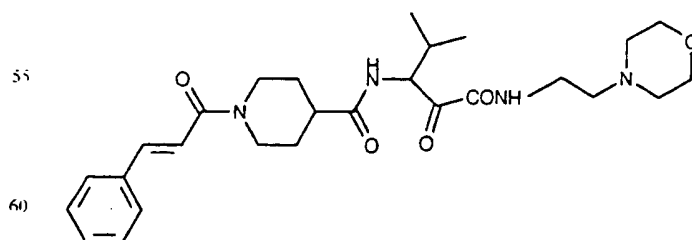
2-Oxo-4-phenyl-3(1-(E)-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-buttersäureamid



Das Produkt wurde analog der Vorschrift 2b aus dem Beispiel 6 und ethanolischer Ammoniak-Lösung hergestellt.  
1H-NMR ( $D_6$ -DMSO):  $\delta = 1.2-1.9$  (4H), 2.4 (1H), 2.7-2.9 (2H), 3.0-3.2 (2H), 4.1-4.3 (3H), 5.1 (1H) und 7.0-8.2 (14H) ppm.

## Beispiel 9

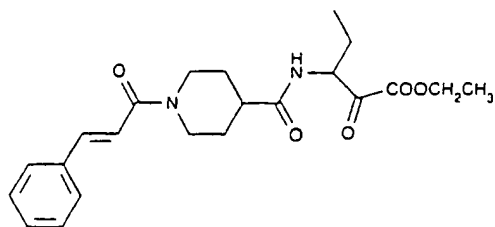
4-Methyl-N-(2-(morpholin-1-yl)ethyl)-2-oxo-3(1-(E)-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-valeriansäureamid



Das Produkt wurde analog der Vorschrift 2b aus dem Zwischenprodukt 2a und 1-(2-Aminoethyl)-morpholin hergestellt.  
MS:  $m/e = 498$  ( $M^+$ ).

## Beispiel 10

## 2-Oxo-3(1-(E-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-valeriansäureethylester



## a) 3(1-(E-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-buttersäureethylester

Das Produkt wurde analog der Vorschrift 1b aus dem Zwischenprodukt 1a und 2-Amino-buttersäuremethylester hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 (3H), 1,6-2,0 (6H), 2,5 (1H), 2,9 (1H), 3,2 (1H), 3,8 (3H), 4,2 (1H), 4,5-4,7 (2H), 6,3 (1H), 6,9 (1H), 7,4 (3H), 7,6 (2H) und 7,7 (1H) ppm.

## b) 3(1-(E-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-buttersäure

Das Produkt wurde analog der Vorschrift 1c aus dem Zwischenprodukt 10a hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O-DMSO): δ = 0,9 (3H), 1,3-1,9 (6H), 2,6 (1H), 2,7 (1H), 3,1 (1H), 4,1 (1H), 4,3 (1H), 4,5 (1H), 7,2-7,6 (5H), 7,7 (2H), 8,0 (1H) und 12,5 (breit) ppm.

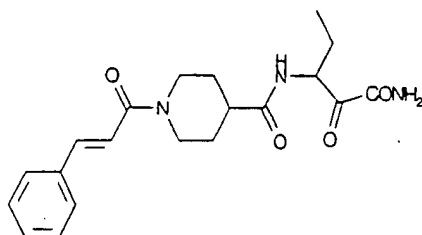
## c) 2-Oxo-3(1-(E-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-valeriansäureethylester

Das Produkt wurde analog der Vorschrift 1d aus dem Zwischenprodukt 10b hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,9 (3H), 1,4 (3H), 1,8-2,2 (6H), 2,5 (1H), 2,8 (1H), 3,2 (1H), 4,2 (1H), 4,4 (2H), 4,6 (1H), 5,1 (1H), 6,7 (1H), 6,9 (1H), 7,4 (3H), 7,5 (2H) und 7,7 (1H) ppm.

## Beispiel 11

## 2-Oxo-3(1-(E-3-phenyl-1-acryloyl)-piperidin-4-yl)-amido-valeriansäureamid

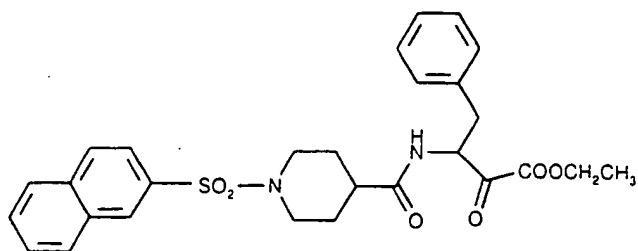


Das Produkt wurde analog der Vorschriften 2a, b aus dem Produkt 10 und ethanolischer Ammoniak-Lösung hergestellt.

MS: m/e = 371 (M<sup>+</sup>).

## Beispiel 12

## 3(1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-buttersäureethylester



## a) 1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-carbonsäure

26,0 g (0,2 Mol) Piperidin-4-carbonsäure wurden in 250 ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 47,6 g (0,2 Mol) 2-Naphthylsulfonylsäurechlorid versetzt. Alles wurde für ca. 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand zwischen Essigester und 2 M Salzsäure verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 48,5 g (75%) des Produktes.

## b) 3-(1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-propionsäureethylester

Das Produkt wurde analog der Vorschrift 1b aus dem Zwischenprodukt 12a hergestellt.  
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,1 (3H), 1,4-1,8 (5H), 2,3-2,6 (2H), 2,7-3,2 (3H), 3,5-3,8 (2H), 4,0 (2H), 4,5 (1H), 7,2 (4H), 7,7 (3H), 8,1-8,3 (3H) und 8,5 (1H) ppm.

## c) 3-(1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-propionsäure

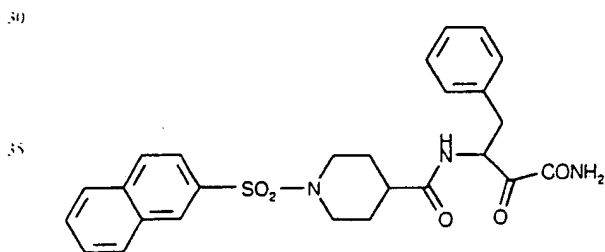
Das Produkt wurde analog der Vorschrift 1c aus dem Zwischenprodukt 12b hergestellt.  
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,3-1,8 (5H), 2,3-2,6 (3H), 2,8-3,2 (2H), 3,4-3,8 (2H), 4,4 (1H), 7,2 (4H), 7,7 (3H), 8,0-8,3 (4H) und 8,4 (1H) ppm.

## d) 3-(1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-buttersäureethylester

Das Produkt wurde analog der Vorschrift 1d aus dem Zwischenprodukt 12c hergestellt.  
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,2 (3H), 1,3-1,9 (4H), 2,2 (1H), 2,3-2,5 (2H), 2,8 (1H), 3,1 (1H), 3,6 (2H), 4,2 (2H), 4,4 (1H), 7,0-7,3 (5H), 7,7 (3H), 8,0-8,3 (3H) und 8,4 (2H) ppm.

## Beispiel 13

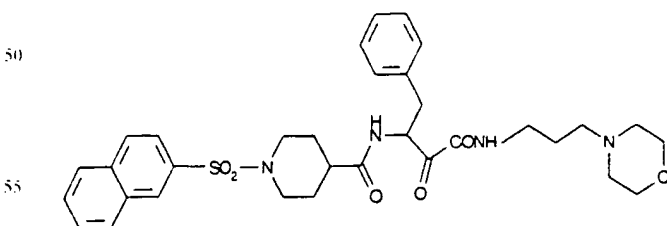
## 3-(1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-buttersäureamid



Das Produkt wurde analog den Vorschriften 2a, b aus dem Beispiel 12 hergestellt.  
 MS (FAB): m/e = 493 (M<sup>+</sup>).

## Beispiel 14

## N-(3-(Morpholin-1-yl)prop-1-yl)-3-(1-(2-naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-buttersäureamid

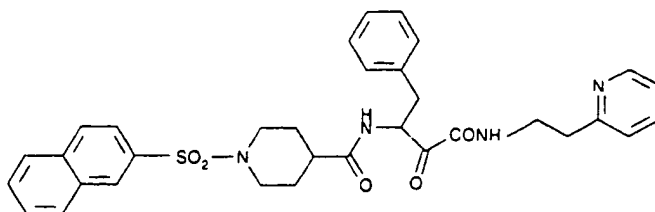


Das Produkt wurde analog der Vorschriften 2a, b aus dem Produkt 12 und 1-(3-Amino-prop-1-yl)-morpholin hergestellt.  
 MS (FAB): m/e = 620 (M<sup>+</sup>).



## Beispiel 15

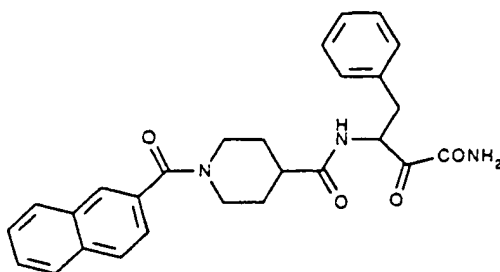
3-(1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-N-(2-(2-pyridyl)-ethyl)-buttersäureamid



Das Produkt wurde analog den Vorschriften 2a, b aus dem Beispiel 12 und 2-(2-Aminoethyl)-pyridin hergestellt.  
MS (FAB):  $m/e = 598 (M^+)$ .

## Beispiel 16

3(S)-(1-(2-Naphthoyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-buttersäureamid



a) 3(S)-(N-tert-Boc-amino)-2(R,S)-hydroxy-4-phenyl-buttersäureamid

17,7 g (60 mMol) 3(S)-(N-tert-Boc-amino)-2-(R,S)-hydroxy-4-phenyl-buttersäure (S.L. Harensen et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29) und 8,1 g (60 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 150 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Bei  $-5^{\circ}\text{C}$  gab man nacheinander 12,6 g (66 mMol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimidhydrochlorid und 48 ml (ca. 2 molar) ethanolische Ammoniak-Lösung zu und rührte für ca. 1 h bei dieser Temperatur. Anschließend wurde der Ansatz noch ca. 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 500 ml Wasser zugegeben und alles mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde noch mit n-Heptan behandelt und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 13,5 g (76%) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1,3$  (9H), 2,6-2,9 (2H), 3,7 (1H), 5,7 (1H), 6,2 (1H) und 7,3 (5H) ppm.

b) 3(S)-Amino-2(R,S)-hydroxy-4-phenyl-buttersäureamid

13,4 g (46 mMol) der Verbindung 17a wurden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und mit 100 ml Trifluoressigsäure versetzt. Alles wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ether verteilt und anschließend die wäßrige Phase im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 12,3 g (88%) des Produktes als Trifluoressigsäure.

c) 2-(R,S)-Hydroxy-3(S)-(1-(2-naphthoyl)-piperidin-4-yl)-amido-4-phenyl-buttersäureamid

1,1 g (3,6 mMol) der Verbindung 17b wurden analog der Vorschrift 17a mit 1,0 g (3,6 mMol) 1-(2-Naphthoyl)piperidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt 1,0 g (61%) des Produktes.







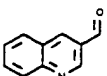
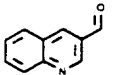

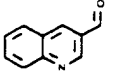
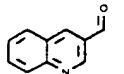

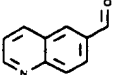


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1,2-1,9$  (6H), 2,6-3,2 (4H), 3,6 (1H), 3,7-4,0 (1H), 4,0 (1H), 4,2-4,6 (2H), 5,8 (1H) und 7,0-8,2 (14H) ppm.

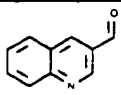
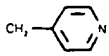
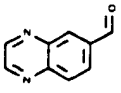
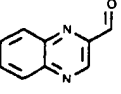
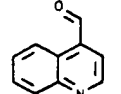
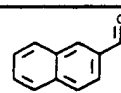
d) 3(S)-(1-(2-Naphthoyl)-piperidin-4-yl)-amido-2-oxo-4-phenyl-buttersäureamid

0,46 g (1 mMol) der Verbindung 17c und 0,4 g (4 mMol) Triethylamin wurden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,48 g (3 mMol) Schwefeltrioxyd-Pyridin-Komplex, gelöst in 5 ml Dimethylsulfoxid, versetzt. Alles wurde 16 h gerührt. Danach gab man 150 l Wasser zu und saugte den Niederschlag ab. Man erhielt 0,33 g (72%) des Produktes.

MS:  $m/e = 457 (M^+)$ .

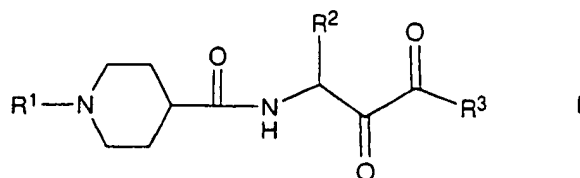
Nach der im Beispiel 16 aufgeführten Methode können folgende Beispiele der allgemeinen Formel I hergestellt werden:

Beispiel-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
17		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
18		CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub>
19		CH <sub>2</sub> Ph	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N 
20		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
21		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
22		CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub>
23		CH <sub>2</sub> Ph	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N 
24		CH <sub>2</sub> Ph	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
25		CH <sub>2</sub> Ph <sup>•</sup>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 
26		CH <sub>3</sub> - 	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N 

Beispiel-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
27			NH <sub>2</sub>
28		CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub>
29		CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub>
30		CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub>
31		CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub>

## Patentansprüche

## 1. Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



und ihre tautomeren und isomeren Formen, sowie physiologisch verträgliche Salze davon, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

R<sup>1</sup> -CO-R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, -CONH-R<sup>4</sup>, -COOR<sup>4</sup>, -C(=N)-R<sup>4</sup>, -C(=O)-NHR<sup>4</sup> und -C(=S)-NHR<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und der noch einen Phenyl, Pyridin oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R<sup>5</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>5</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCOPh, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Ph, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und -SO<sub>2</sub>Ph bedeuten kann;

R<sup>3</sup> -OR<sup>6</sup> und -NHR<sup>6</sup>;

R<sup>4</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, wobei eine Kette aus zwei oder mehr C-Atomen auch eine Doppelbindung oder Dreifachbindung enthalten kann und mit einem oder zwei Ringe wie Phenyl, Naphthalin, Chinoxalin, Chinolin, Isochinolin, Pyridin, Thiophen, Pyrimidin, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Imidazol, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Fluoren, Indol, Benzimidazol, Oxazol, Isooxazol und Furan substituiert sein kann, wobei jeder der Ringe selbst noch maximal zwei Reste R<sup>5</sup> tragen kann;

R<sup>6</sup> Wasserstoff, einen Phenyl-Ring, der noch einen oder zwei Reste R<sup>5</sup> tragen kann, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das eine Doppelbindung oder eine Dreifachbindung enthalten kann, und einen Ring wie Phenyl, Naphthalin, Pyridin, Pyrimidin, Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiophen, Chinolin und Isochinolin tragen kann, wobei die aromatischen Ringe noch maximal zwei Reste -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder R<sup>5</sup> tragen können, wobei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt.

2. Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> -C(=O)R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

R<sup>2</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, -CH<sub>2</sub>-Ph und -CH<sub>2</sub>-Pyridyl,

R<sup>3</sup> -OR<sup>6</sup> und -NHR<sup>6</sup> bedeuten und

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

3. Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> -C(=O)R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

R<sup>2</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und -CH<sub>2</sub>-Ph,

R<sup>3</sup> -NHR<sup>6</sup>,

$R^1-CH=CH-R^2$  bedeutet, wobei  $R^2$  ein Phenyl, Naphthalin oder Chinolin sein kann, und

$R^3$  Wasserstoff,  $C_1-C_3$ -Alkyl, das mit einem Phenyl, Pyridin oder Morpholin substituiert sein kann, bedeuten.

4. Verwendung von Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivaten der Formel I gemäß Anspruch 1-3 zur Bekämpfung von Krankheiten.

5. Verwendung von Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivaten der Formel I gemäß Anspruch 1-3 als Inhibitoren von Cysteinproteasen.

6. Verwendung nach Anspruch 5 als Inhibitoren der Cysteinproteasen Calpain, Cathepsin B und -L.

7. Verwendung von Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1-3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.

8. Verwendung der Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1-3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma, oder Massenblutungen ausgelöst werden.

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Hirnschlag und Schädel-Hirntrauma.

11. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit und der Huntington Krankheit.

12. Verwendung der Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1-3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus, cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.

13. Verwendung der Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1-3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.

14. Verwendung der Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der Formel I gemäß dem Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.

15. Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen.

16. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens ein Piperidin-Ketocarbonsäure-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1-3.